

DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

Manuscript Type: Original Article

Title: Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking

Turkish Title: Primer Yüzeyel Mesane Tümörlerinin (Üroepitelyal Tümörler) 2 Yıllık İzlemede Rekürrens Oranları ve Sigara ile İlişkisi

Authors: Bilal Çetin¹, Osman Köse¹, Ünsal Özkuvancı², Yüksel Yılmaz¹

Institutions: ¹İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Address for Correspondence: Bilal Çetin, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

E-mail: bilal_cetin@yahoo.com

Cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

Özet

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada primer yüzeysel mesane tümörlerinin (üroepitelyal tümörler) 2 yıllık izlemde rekürrens oranları ve sigara ile ilişkisi araştırıldı.

Yöntem ve Gereçler: Kliniğimizde 2006 ve 2011 yılları arasında primer mesane tümörü nedeniyle TUR-MT yapılan 542 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza 2 yıllık takibi olan, ≤ 3 cm ve en fazla 3 odakta tümörü olan bu 3 odaktaki tümörlerin her biri ≤ 3 cm olan yüzeysel mesane tümörlü 105 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara, tümör evresi, tümör derecesi, tümör boyutu, tümör sayısı, postop erken kemoterapi, indüksiyon BCG, adjuvan kemoterapi, 2 yıl içerisindeki nüks, nükse kadar geçen süre, verileri analiz edildi. Ayrıca hastaların sigara içimi paket/yıl olarak ≥ 20 , 30, 40 paket/yıl olarak ayrıldı.

Bulgular: Toplam 105 hastadan 23 hastada nüks saptandı (%21.9). Sigara içen hasta sayısı 94 (%89,5) içmeyen 11 (%10,5) olarak bulundu. Tüm hastalarda, logistic regresyon kullanılarak yapılan multivaryet analizde; patolojik T durumu, 6 haftalık intravezikal BCG, <60 yaş ve ≥ 20 paket/yıl sigaraya maruz kalma nüks üzerine etkili parametreler olarak bulundu, p değerleri sırasıyla ($p=0,022$, $p=0,042$, $p=0,011$, $p=0,042$).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızın multivaryet analizinde tüm hastalarda ≥ 20 paket/yıl sigaraya maruz kalma nüksüz sağkalımı kısalttığı saptandı. Mesane kanserinde rekürrense etki

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

eden risk faktörlerinin daha iyi tespit edilebilmesi için mevcut tedavilerin uzun dönem sonuçları ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: mesane kanseri, sigara, rekürrens

Abstract

Introduction: In this study, we investigated recurrence rates of primary superficial bladder tumors (uroepithelial tumors) at 2-year follow-up and relationship with smoking.

Methods: We retrospectively reviewed the data of 542 patients who underwent TUR-BT for primary bladder tumor between 2006 and 2011 in our clinic. Our study included 105 patient, who have 2 year follow-up, ≤ 3 cm and up to 3 focus tumors each have ≤ 3 cm superficial bladder tumors. Data were analyzed for age, gender, smoking, tumor stage, tumor grade, tumor size, number of tumors, postoperative early intravesical chemotherapy, induction BCG, adjuvant intravesical chemotherapy, recurrence within 2 years, time to recurrence. Patients' smoking were also divided into ≥ 20 , 30, 40 packet-years.

Results: Recurrence was detected in 23/105 patients (21.9%). The number of smokers was 94 (89.5%) and not smokers 11 (10.5%). In multivariate analysis using logistic regression; effective parameters on recurrence were found pathologic T status, 6-week intravesical BCG, < 60 years and ≥ 20 packet-years cigarette exposure, p values were respectively ($p=0,022$, $p=0,042$, $p=0,011$, $p=0,042$).

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

Discussion and Conclusion: Multivariate analysis of our study, was determined that exposure to ≥ 20 packet-years of cigarettes in all patients shortened recurrence free survival. Long-term results of existing therapies and new treatment modalities need to be developed to better identify recurrent risk factors for bladder cancer.

Keywords: bladder cancer, smoke, recurrence

GİRİŞ

Mesane değişici epitel karsinomu, istatistiklere göre prostat kanserinden sonra en sık görülen ürolojik kanser olup, mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise erkeklerde 4. kadınlarda 9. sırada yer almaktadır. Mesane kanseri etiyolojisinde rol alan pek çok faktör olmakla beraber en önemli etken sigaradır(1).

Mesane kanserlerinin çoğu (%90) ürotelyal kanserdir (2). Mesanenin ürotelyal kanserlerinin yaklaşık %80'i tanı anında mukoza ve submukoza ile sınırlıdır; yüzeysel mesane tümörü veya kasa invaziv olmayan mesane kanseri olarak adlandırılır (2, 3). Tümör başlangıçta kontrol edilebilmesine karşılık sık nüksetme özelliğine sahiptir. İlk 3 aylık izlemde, tek tümörlerde nüks oranı %0-%36, birden fazla tümörlerde %7-%75 oranında değişmektedir(4). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; mesane tümörü tanı ve primer tedavi sonrasında sigara içmeye devam eden özellikle T1, yüksek grade ve multiple tümörü olan hasta grubunda sigara

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

içmenin, daha kısa nüksüz sağkalımda bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır (5).

Bu çalışmanın amacı; primer yüzeysel mesane tümörlerinin (üroepitelyal tümörler) rekürrensünün yaş, cinsiyet, tümör evresi, tümör derecesi, tümör sayısı, postop erken kemoterapi, ReTUR-MT, indüksiyon BCG, adjuvan kemoterapi vesigara ile ilişkisini araştırmaktır.

YÖNTEMLER

“XXXXXXXX” kliniği kürsü etik kurul kararı ile 2006 ve 2011 yılları arasında primer mesane tümörü nedeniyle TUR-MT yapılan 542 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza 2 yıllık takibi olan, ≤ 3 cm ve en fazla 3 odakta tümörü olan bu 3 odaktaki tümörlerin herbiri ≤ 3 cm olan yüzeysel mesane tümörlü 105 hasta dahil edilmiştir. Tümör boyut ölçümü TUR lupunun genişliği baz alınarak hesaplandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara içimi, tümör evresi, tümör derecesi, tümör boyutu, tümör sayısı, postop erken kemoterapi, ReTUR-MT, indüksiyon BCG, adjuvan kemoterapi, 2 yıl içerisindeki nüks, nükse kadar geçen süre verileri analiz edildi. Ayrıca hastaların sigaraya maruziyet durumları paket/yıl olarak 20, 30, 40 paket/yıl olarak ayrıldı.

Primer mesane tümörü tanısı alan hastalar aydınlatılmış onam formu doldurularak ve hastalığı hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilerek operasyona alındı. Hastalara TUR-MT elektrozeksizyon şeklinde üroloji uzmanlarımız tarafından yapıldı. Operasyon sırasında

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

rezidü tümör bırakmadan, kas örnekleme yapılacağı şekilde ve tümör tabanının fulgurasyonu şeklinde gerçekleştirildi.

Bütün hastaların histopatolojik incelemeleri "XXXXXXXX" Patoloji Laboratuvarında yapıldı. Tümörler, 2002 TNM sistemine göre evrelendirildi ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğunun (ISUP) 2004 tümör derecelendirme sistemine göre sınıflandırıldı. Yüzeysel mesane tümörü tanısı alan olgular, kılavuzlara göre ilk 2 yıl 3ayda bir ve sonrasında 6 ayda bir sistoskopi ve sitoloji takipleri yapıldı. Takiplerde nüks saptanan hastalara TUR-MT yapıldı.

İstatistik Analiz

Normallik denetimi tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi, histogram, Q-Q plot ve box plot grafikleri çizilerek yapıldı. Veriler ortalama, s.sapma, frekans ve yüzde şeklinde verildi. Nominal değişkenler Yates düzeltmeli ki kare ve Fisher kesin olasılık testleri ile değerlendirildi. Hastaların nüks üzerinde etkili olabilecek parametrelerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Nüksüz sağkalım üzerine etkili olan faktörler cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Kaplan Meier yöntemi ile sağkalım analizi yapıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ ve çift yönlü olarak alındı. Analizler SPSS 16.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan hastaların yaş ortalaması 62.5 ($\pm 12,2$) yıl olarak tespit edildi. Sigara içen hasta sayısı 94 (%89,5) içmeyen 11 (%10,5) olarak bulundu. Hastaların 89'u erkek (%84,8) 16'sı kadındı (%15,2). Toplam 105 hastadan 23 hastada nüks saptandı (%21,9). Patolojik

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

olarak 72 hastanın tümörleri Ta (%68,6), 33 hasta T1 (%31,4) olarak bulundu. Bu tümörler düşük derece 72 hastada (%68,6), yüksek derece 33 hastada (%31,4) saptandı. Hastaların hiçbirinde eşzamanlı CIS rapor edilmedi. Hastaların 75'inde tek (%71,4) odakta tümör saptanırken, 30 hastada 2 yada 3 (%28,6) odakta tümör saptandı (Tablo 1).

Postoperatif erken intravezikal kemoterapi 70 hastaya yapıldı (%66,7). Hastaların patolojileri değerlendirilerek 6 haftalık intravezikal kemoterapi (mitomycin-c, epirubisin) 14 hastaya (%13,3), 6 haftalık intravezikal BCG 25 hastaya (%23,8) uygulandı. ReTUR-MT toplam 21 hastaya uygulandı (%20). Derin rezeksiyon perivezikal yağ doku görünecek şekilde toplam 3 hastada gelişti (%2,9), fakat bu hastaların post op takiplerinde extravazasyon ve ek komplikasyonlar izlenmedi. Bu hastalara postop erken intravezikal tedavi uygulanmadı. Sadece 1 hastada postop ateş yüksekliği saptandı (%1), hiçbir hastada transfüzyon gerektirecek kanama komplikasyonu gelişmedi.

Hastaların 2 yıllık takibinde, tümörü T1 olan 33 hastanın 5'inde, Ta olan 72 hastanın 18'inde nüks gelişti ($p=0.38$). Düşük dereceli 72 hastanın 15'inde, yüksek dereceli 33 hastanın 8'inde nüks gelişti ($p=0.89$). ReTUR-MT yapılan 21 hastanın 7'sinde nüks saptanırken, yapılmayan 84 hastanın 16'sında nüks saptanmıştır ($p=0.24$). Sigara kullanmayan 11 hastadan 2'sinde nüks gelişirken, kullanan 94 hastadan 21'inde nüks gelişmiştir ($p=0.99$). Sigara içmeyen ve nüks gelişen 2 hastanın primer patolojisi Ta düşük grade ve nüks patolojisi de aynı şekilde Ta

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

düşük grade saptanmış olup progresyon gelişmemiştir. Tek odakta tümörü olan 75 hastadan 14' ünde nüks saptandı, 2 veya 3 odakta tümörü olan 30 hastanın 9' unda nüks saptandı (p=0.31). Postoperatif erken intravezikal kemoterapi yapılan 70 hastanın 12'sinde nüks görülürken, yapılmayan 35 hastanın 11' inde nüks görülmüştür (p=0.16). Postoperatif 6 haftalık intravezikal kemoterapi yapılan 14 hastadan 4 hastada nüks gelişirken, yapılmayan 91 hastanın 19' unda nüks gelişmiştir (p=0.73). Postoperatif 6 haftalık intravezikal BCG yapılan 25 hastadan 6 hastada nüks gelişirken, yapılmayan 80 hastanın 17'sinde nüks gelişmiştir (p=1). Hastalar cinsiyetine göre ayrıldığında 89 erkek hastanın 21' inde, 16 kadın hastanın 2' sinde nüks gelişmiştir (p=0.36). Hastalar 60 yaş altı ve üstü şeklinde ayrıldığında, 60 yaş altı 47 hastanın 15' inde nüks gelişirken, 60 yaş üstü 58 hastanın 8 'inde nüks gelişmiştir (p=0.046). Hastaların sigara içme durumu paket/yıl olarak 20-30-40 paket/yıl üstü ve altı şeklinde ayrıldığında nüks gelişme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır p değerleri sırasıyla (p=0.24, p=0.91, p=1). Hasta özellikleri, yapılan tedavilerin ve sigara içmenin (paket/yıl) nüks üzerine etkisi ayrı ayrı tablolar şeklinde gösterilmiştir (Tablo 1-3).

Tüm hastalarda, logistic regresyon kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde; patolojik T durumu, 6 haftalık intravezikal BCG, <60 yaş ve ≥ 20 paket/yıl sigara içimi nüks üzerine etkili parametreler olarak bulundu, p değerleri sırasıyla (p=0.022, p=0.042, p=0.011 p=0.042) (Tablo 4).

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

Patolojik T1 hastalarda yapılan sağkalım analizinde (kaplan meier), ≥ 40 paket/yıl sigara içimi, nüksüz sağ kalımda anlamlı olarak bulundu ($p=0.033$) (Şekil 1).

T1 hastalar cox regresyon ile çok değişkenli analizde değerlendirildiğinde ReTUR-TM ve ≥ 40 paket/yıl sigara içimi nüksüz sağkalımda anlamlı olarak bulundu, p değerleri sırasıyla ($p=0,028$, $p=0,031$) (Tablo 5).

Sadece Ta grubu 72 hasta analiz edildiğinde postoperatif erken intravezikal kemoterapi alan 48 hastanın 8'inde nüks görülürken, almayan 24 hastanın 10'unda nüks görülmüştür ($p=0,043$). Alt grup analizinde, düşük dereceli grup hastalarda yapılan postoperatif erken intravezikal kemoterapinin, düşük nüks oranlarıyla istatistiksel olarak ilişkili olduğu bulunmuştur ($p=0,035$).

TARTIŞMA

Yüzeyel mesane tümörünün tedavisinde hedef, nüks ve progresyonu en düşük seviyelere çekmek olarak planlanmaktadır. EORTC'nin 2006 da yaptığı 2596 hastayı kapsayan Ta, T1 hastaların ortalama 3.9 yıllık ve azami 14.8 yıllık izlemde, 1240 hastada (%47,8) en az bir defa nüks gelişmiştir. İlk nükse kadar geçen ortalama süre 2.7 yıldır (6). Bizim çalışmamızda 2 yıllık izlemde 105 hastadan 23 hastada nüks gelişmiştir (%21,9). Çalışmamızda hasta grubu olarak < 3 cm ve en fazla 3 odakta tümör bulunması, bu 3 odaktaki her tümörün de < 3 cm olacak şekilde seçilmesinden dolayı nüks oranı daha düşük saptanmıştır. Tümörün nüks

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

etmesindeki risk faktörlerinden olan tümör sayısı ve tümör boyutunun düşük risk grubu hastaları temsil ettiği için, nüks oranının düşük olmasını açıklayan faktörlerdir. Ayrıca sadece ilk 2 yıldaki nüks oranlarının bakılması, hastaların çoğunluğunu Ta ve düşük dereceli mesane tümörlü hastalardan oluşması diğer faktörlerdir.

Sigara mesane kanseri için en önemli risk faktörüdür, tüm hastaların yaklaşık % 50' sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (7, 8). Sigara böbreklerden ekskresyona uğrayan aromatik asid ve polisiklik aromatik hidrokarbonları içerir. Çalışmamızdaki hasta grubunda, 105 hastanın 94'ü (%89,5) sigara içen hastalardan oluşmaktadır. Sigara kullanan hastalar ile kullanmayanlar nüks açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,757$). Paket/yıl olarak hastalar ≥ 20 -30-40 paket/yıl sigara kullananlar şeklinde ayrıldığında aralarında nüks açısından istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 3). Ancak logistic regresyon kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde; ≥ 20 paket/yıl sigara kullanan hastalarda, daha az kullanan ve hiç kullanmayan hastalara göre daha fazla nüks gelişti ($p=0,042$). Ayrıca tüm hastalarda cox regresyon kullanılarak yapılan multivaryet analizde; ≥ 20 paket/yıl sigara içmenin nüksüz sağkalımı kısalttığı saptandı ($p=0,037$). Sigaranın karsinojen etkisi net olarak tanımlanamamış olsa da, son bilgiler DNA üzerinde aromatik asidin addüksiyon ve mutajenitesinin olduğu üzerinde durulmaktadır (9). Flesner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara içmeye devam eden hasta grubunda multivaryet analizde nüksüz sağkalımın sigarayı bırakan ve daha önce sigara içip bırakan hasta

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

gruplarından daha kısa olduğu ortaya konulmuştur (10). Çalışmamızın retrospektif olması, seçilen hasta özelliklerinin kısıtlı ve hasta sayısının az olmasından dolayı, sigaranın etkisinin tam olarak ortaya konulamamasının başlıca nedenleridir.

Bu çalışmadan çıkacak olması muhtemel bir sonuç da, sigaranın bırakılmasının ve bırakılma süresinin tümör nüksünü ne denli etkilediği idi. Ancak retrospektif çalışmamızda bu hastaların takiplerinde sigaranın bırakılıp bırakılmadığının sorgulanmadığını saptadık, mesane tümör tanılı ve tedavi edilmiş ve izlemi devam eden her hastada sigarayı bıraktırmak için büyük çaba harcamaktayız. Çalışmamızdaki hastaların %89,5' i sigara içen hastalardan oluşması bu durumun önemini daha da ön plana çıkarmaktadır.

Hasta yaşı ve yüzeysel mesane tümörü karakteristikleri ile ilgili yapılan çalışmalarda nüksüz sağkalım ve prognoz genç hastalarda daha iyi olduğu bulunmuştur (11-13). Bizim çalışmamızda ise 60 yaş altı 47 hastanın 15'inde nüks gelişirken, 60 yaş ve üstü 58 hastanın 8'inde nüks gelişmiştir (p=0,026). Ayrıca 60 yaş altında nüksüz sağkalım, 60 yaş ve üzerindeki hastalardan daha kısa bulundu ve istatistiksel olarak anlamlılığı gösterildi (p: 0.029). Altmış yaş üzeri hastaların patolojik T1 ve yüksek dereceli olma durumu 60 yaş altı hastalara oranla daha yüksek oranda bulundu p değerleri sırasıyla (p=0,015 p=0,044). Fakat 60 yaş ve üstü hastalara postoperatif 6 haftalık BCG uygulamasının daha fazla olduğu bulundu

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

($p=0,017$). Bu gibi literatürdeki sonuçlarla ters sonuçların çıkması, yüzeysel mesane tümöründe nükse etki eden birçok farklı faktörlerin rol oynamasının sonucu olabilir. EORTC'nin 2006'da yayınladığı yüzeysel mesane tümörlerinde rekürrens ve progresyon için hazırladığı risk skoru tablosunda; tümör sayısı, tümör boyutu, önceki rekürrens oranı, T kategorisi, CIS varlığı ve tümör derecesi faktörleri kullanılarak risk ve progresyon skorları hesaplandı (6). Bunun ardından Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) 2009'da BCG yapılan 1,062 hastanın sonuçlarının karşılaştırıldığı progresyon ve rekürrens risk faktörleri çalışmasını yayınladı (14). Risk faktörleri olarak hastanın yaşı, cinsiyeti, önceki rekürrens durumu, tümör sayısı, T kategorisi, CIS varlığı, tümör derecesi kullanıldı. Bu tablo kullanılarak rekürrens riski EORTC tabloları ile karşılaştırıldığında daha düşük bulundu. Progresyon ise sadece yüksek riskli hastalarda daha düşük bulundu. CUETO tablolarında saptanan düşük risk efektif bir tedavi olan BCG ile ilişkilendirilebilir. Moleküler markerların risk tablolarında yer alabilmesi için daha birçok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (15,16).

Yaptığımız çalışmada tüm hastalarda logistic regresyon kullanılarak yapılan multivaryet analizde; patolojik T1, 6 haftalık intravezikal BCG yapılan, ≥ 60 yaş ve <20 paket/yıl sigaraya maruz kalan hastalarda daha düşük nüks saptandı, p değerleri sırasıyla ($p=0,022$, $p=0,042$, $p=0,011$, $p=0,042$) (Tablo 4). T1 hastalarda, Ta hastalardan daha düşük oranda nüks saptanması, hastalara yapılan adjuvan tedavilerin etkinliğini göstermektedir. Bu durumun

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

çalışmamıza dahil edilen hasta grubu göz önüne alınarak genel yüzeysel mesane tümörleri için aynı durumun geçerliliğinden söz edilemez. Önümüzdeki yıllarda yapılacak olan meta-analizler sonucunda, nüks üzerine etki eden parametrelerin şekillenip değişeceği ve daha açık ortaya konulacağı öngörülmektedir.

Çalışmamızda yapılan alt grup analizinde, Ta ve düşük grade grubu hastalarda yapılan postoperatif erken intravezikal kemoterapinin, düşük nüks oranlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlılığı saptanmıştır, sırasıyla ($p=0,021$, $p=0,035$). Erken instilasyonla, TUR sonrası mesane içerisinde serbest tümör hücrelerinin destrüksiyonu, rezeksiyon alanındaki rezidüel tümörlere ve gözden kaçan tümörlere ablasyon etkisi gösterilmiştir (17, 18). Düşük riskli Ta tümörlerde tek doz erken kemoterapinin yeterli bir adjuvan tedavi olacağı 2013 Avrupa Klavuzun'da da belirtilmiştir (19). Postoperatif erken kemoterapi perforasyon şüphesi olan yada irrigasyon gerektiren kanamalı hastalara uygulamaktan kaçınılmalıdır. İlaç ekstravazasyonuna bağlı ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar, kemoterapotik ajanın oluşturduğu peritonitis, infiltratif kitle ve hasta ölümüne neden olabilecek kolostomi açılması ve çoklu organ yetmezliğine neden olan paralitik ileus olarak sıralanabilir (20). Çalışmamızda 3 hastada derin rezeksiyon ve perforasyon şüphesi nedeniyle postoperatif tek doz kemoterapi uygulanmadı. Bu hastalardan 2'sinde ilk 2 yılda rekürrens geliştiği gözlemlendi.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

Çalışmamızda birçok faktörün rekürrens ile direkt olarak anlamlılığı gösterilememiştir. Çalışmamamızın retrospektif olması, dar bir hasta popülasyonunu kapsamaması çalışmamamızın kısıtlılıklarıdır. Prospektif çok merkezli randomize çalışmalarla daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz.

SONUÇ

Çalışmamıza dahil olan mesane kanseri hastaların %89.5' i sigara kullandığı saptandı. Çok değişkenli analizde tüm hastalarda ≥ 20 paket/yıl sigara içimi nüksüz sağ kalımı kısalttığı saptandı. Sigarayı bırakma çalışmaları ve halkın bilgilendirilmesi, sigaraya bağlı mesane kanseri ve diğer kanserlerle birlikte sistemik hastalıkların önlenmesinde büyük öneme sahiptir. Sigarayı bırakmış olmanın ve ne kadar süreyle bırakmış olmanın yüzeysel mesane tümör nüksünde yararlı sonuçlar verdiği, daha uzun süreli bir çalışmayı gerektireceği (sigarayı bırakmış olmak ve bunu uzun süredir bırakmış olmak) anlaşılmaktadır. Mesane kanserinde rekürrense etki eden risk faktörlerinin daha iyi tespit edilebilmesi için mevcut tedavilerin uzun dönem sonuçları ve yeni tedavi modalitelerinin ve histopatolojik genetik çalışmalarının geliştirilmesi gerekmektedir.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

KAYNAKLAR

1. Morrison AS, Ahlbom A, Verhoek WG, Aoki K, Leck I, Ohno Y, Obata K. Occupation and bladder cancer in Boston, USA, Manchester, UK, and Nagoya, Japan. *J Epidemiol Commun Health*, 39: 294-300, 1998.
2. Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am*. 1992;19:429-433.
3. Rozanski TA, Grossman HB: Recent developments in the pathophysiology of bladder cancer *Am. J Roentgenol* 1994 ;163:789-792.
4. Kurth KH, Bouffieux C, Sylvester R, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Brausi M: Treatment of superficial bladder tumors: Achievements and needs. The EORTC Genitourinary Groups. *Eur Urol* 2000; 37(suppl 3):1-9
5. Chen CH, Shun CT, Huang KH, et al: Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer *BJU Int*. 2007 Aug;100(2):281-6; discussion 286. Epub 2007 Apr 5.
6. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W et al: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):466-5; discussion 475-7. Epub 2006 Jan 17.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. *Eur Arch Med Res* 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

7. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *EurUrol* 2013 Feb;63(2):234-41.
8. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011 Aug 17;306(7):737-45
9. Besaratinia A, Tommasi S. Genotoxicity of tobacco smoke-derived aromatic amines and bladder cancer: current state of knowledge and future research directions. *FASEB J.* 2013 Jun;27(6):2090-100. doi: 10.1096/fj.12-227074. Epub 2013 Feb 28.
10. Fleshner N, Garland J, Moadel A, et al: Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer.* 1999 Dec 1;86(11):2337-45.
11. Shi B, Zhang K, Zhang J, et al: Relationship between patient age and superficial transitional cell carcinoma characteristics. *Urology.* 2008 Jun;71(6):1186-90. doi: 10.1016/j.urology.2008.01.062. Epub 2008 Apr 18.
12. Aboutaieb R, Dakir M, Sarrf I et al: [Bladder tumors in young patients]. *Prog Urol.* 1998 Feb;8(1):43-6.[Article in French]
13. Gassó Matoses M, Pelluch Auladell A, Megías Garrigós J et al: [Bladder tumors in patients under 40 yr of age. Our experience and review of the literature]. *Arch Esp Urol.* 1991 Apr;44(3):257-8.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. *Eur Arch Med Res* 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

14. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2195-203.
15. Van Rhijn BW, Zuiverloon TC, Vis AN, et al. Molecular grade (FGFR3/MIB-1) and EORTC risk scores are predictive in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010 Sep;58(3):433-41.
16. Alkhateeb SS, Neill M, Bar-Moshe S, et al. Long-term prognostic value of the combination of EORTC risk group calculator and molecular markers in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with intravesical Bacille Calmette-Guérin. *Urol Ann* 2011 Sep;3(3):119-26.
17. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980 Sep 1;46(5):1158-63.
18. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993 Apr;149(4):749-52.
19. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013 Oct;64(4):639-53. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.003. Epub 2013 Jun 12.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. *Eur Arch Med Res* 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

20. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? Eur Urol 2004Sep;46(3):336-8.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri ve nüks üzerine etkileri

	Hasta sayısı	Nüks var	Nüks yok	p
Hasta cinsiyeti				
Erkek	89	21	68	0.36*
Kadın	16	2	14	
Yaş				
<60 yaş	47	15	32	0.046**
≥60 yaş	58	8	50	
Sigara				
İçen	94	21	73	0.99*
İçmeyen	11	2	9	

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

pT evre				
Ta	72	18	54	0.38**
T1	33	5	28	
Grade				
Düşük grade	72	15	57	0.89**
Yüksek grade	33	8	25	
TM sayısı				
Tek	75	14	61	0.31**
2 veya 3	30	9	21	

*Fisher kesin olasılık testi **Yates düzeltilmeli Ki-kare

Tablo 2. Yapılan tedavilerin nüks üzerine etkileri

	Hasta sayısı	Nüks var	Nüks yok	p
ReTUR-TM				

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

Yapılan	21	7	14	0.24**
Yapılmayan	84	16	68	
Postoperatif erken İVKT*				
Yapılan	70	12	58	0.16***
Yapılmayan	35	11	24	
6 haftalık İVKT*				
Yapılan	14	4	10	0.73**
Yapılmayan	91	19	72	
İndüksiyon BCG				
Yapılan	25	6	19	1***
Yapılmayan	80	17	63	

*İVKT: intravezikal kemoterapi **Fisher kesin olasılık testi ***Yates düzeltilmeli Ki-kare

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

Tablo 3. Paket/yıl olarak sigaraya içmenin nüks üzerine etkileri

	Hasta sayısı	Nüks var	Nüks yok	p*
Sigara paket/yıl				
<20 paket/yıl	31	4	27	0.24
≥20 paket/yıl	74	19	55	
Sigara paket/yıl				
<30 paket/yıl	56	12	44	0.91
≥30 paket/yıl	49	11	38	
Sigara paket/yıl				
<40 paket/yıl	80	18	62	1
≥40 paket/yıl	25	5	20	

*Yates düzeltilmeli Ki-kare

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

Tablo 4. Tüm hastalarda lojistik regresyon kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde nüks üzerine etkili parametreler

	B	SH*	p	OR	OR'nin %95 GA**	
					Alt sınır	Üst sınır
ReTUR-TM	1.17	0.68	0.085	3.226	0.850	12.243
PoİVKT	-0.94	0.55	0.083	0.389	0.134	1.132
BCG 6	1.91	0.94	0.042 [#]	6.779	1.074	42.787
<60 yaş	-1.48	0.58	0.011 [#]	0.228	0.073	0.710
≥Sig 20p/y	1.41	0.69	0.042 [#]	4.080	1.052	15.820
pT	-2.32	1.01	0.022 [#]	0.098	0.014	0.713

*SH Standart hata **GA Güven aralığı [#]p<0.05

Değişkenler: ReTUR-TM, Tümör sayısı, Postoperatif erken intravezikal kemoterapi (PoİVKT), Postoperatif 6 haftalık kemoterapi, İndüksiyon BCG (BCG 6), <60 Yaş, ≥20, 30, 40 paket/yıl sigara (Sig20p/y), Patolojik grade, Sigara, Derin rezeksiyon, Cinsiyet, Patolojik T (Pt)

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

Tablo 5. T1 hastalarda cox regresyon kullanılarak yapılan çok değişkenli analizde nüksüz sağkalıma etkili parametreler

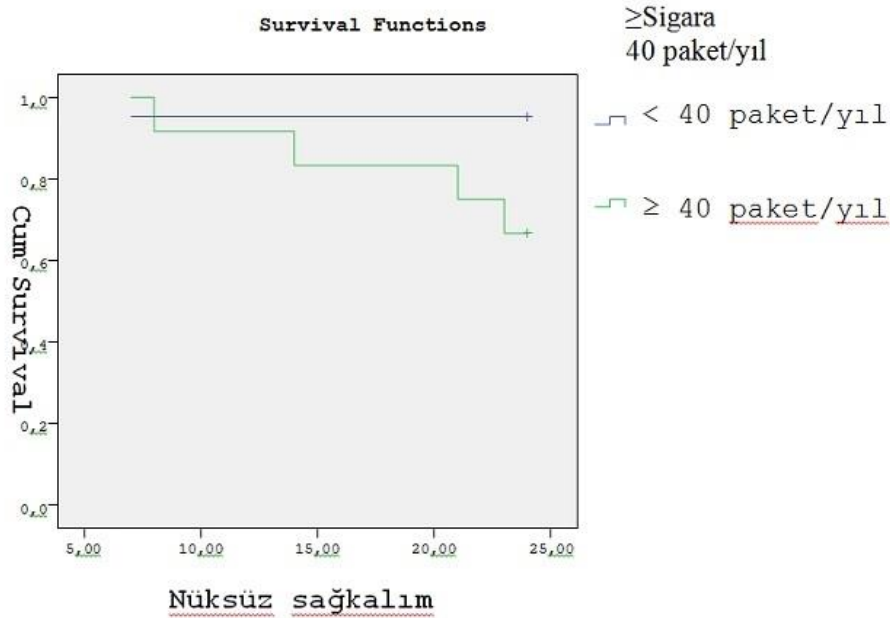
	B	SH*	p	OR	OR'nin %95 GA**	
					Alt sınır	Üst sınır
ReTUR- TM	2.63	1.19	0.028 [#]	13.928	1.330	145.822
≥40 p/y sig	2.6	1.21	0.031 [#]	13.552	1.272	144.426

*SH Standart hata **GA Güven aralığı [#]p<0.05

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org

Şekil 1. T1 tümörlerde ≥ 40 paket/yıl sigara içiminin nüksüz sağ kalıma etkisi



This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Çetin B, Köse O, Özkuvancı Ü, Yılmaz Y. Recurrence Rate of Primary Superficial Bladder Tumors (Uroepithelium Tumors) at Two Years Follow-up and Relationship with Smoking. Eur Arch Med Res 2018. DOI: 10.5152/eamr.2018.14892

©Copyright 2018 by European Archives of Medical Research - Available online at eurarchmedres.org